2023年11月改訂（第5版）　　日本標準商品分類番号　873929

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

点滴専用　急性シアン中毒解毒剤
注射用ヒドロキソコバラミン
処方箋医薬品[注)]

シアノキット®注射用5gセット

CYANOKIT for injection 5g Set

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 （注意―医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	シアノキット®注射用5gセット：ヒドロキソコバラミン5g
一般名	和名：ヒドロキソコバラミン 洋名：Hydroxocobalamin
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2013年 8月15日 薬価基準収載年月日：2013年12月13日 販売開始年月日：2014年 1月27日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：メルクバイオファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	メルクバイオファーマ株式会社 メディカル・インフォメーション Tel　0120-870-088 受付時間　9：00～17：30（土日・祝日・当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.merckgroup.com/jp-ja/business/healthcare.html

本IFは2023年7月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1.　医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF はＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2.　IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ：概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
(1) 承認条件 2
(2) 流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 2

Ⅱ：名称に関する項目 3
1. 販売名 3
(1) 和名 3
(2) 洋名 3
(3) 名称の由来 3
2. 一般名 3
(1) 和名（命名法） 3
(2) 洋名（命名法） 3
(3) ステム（stem） 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ：有効成分に関する項目 5
1. 物理化学的性質 5
(1) 外観・性状 5
(2) 溶解性 5
(3) 吸湿性 5
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 5
(5) 酸塩基解離定数 5
(6) 分配係数 5
(7) その他の主な示性値 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 5

Ⅳ：製剤に関する項目 6
1. 剤形 6
(1) 剤形の区別 6
(2) 製剤の外観及び性状 6
(3) 識別コード 6
(4) 製剤の物性 6
(5) その他 6
2. 製剤の組成 7
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 7
(2) 電解質等の濃度 7
(3) 熱量 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 7
4. 力価 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 7
6. 製剤の各種条件下における安定性 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9. 溶出性 8
10. 容器・包装 8
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 8
(2) 包装 8
(3) 予備容量 8
(4) 容器の材質 8
11. 別途提供される資材類 8
12. その他 8

Ⅴ：治療に関する項目 9
1. 効能又は効果 9
2. 効能又は効果に関連する注意 9
3. 用法及び用量 9
(1) 用法及び用量の解説 9
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 9
4. 用法及び用量に関連する注意 10
5. 臨床成績 10
(1) 臨床データパッケージ 10
(2) 臨床薬理試験 10
(3) 用量反応探索試験 10
(4) 検証的試験 10
(5) 患者・病態別試験 10
(6) 治療的使用 11
(7) その他 11

Ⅵ：薬効薬理に関する項目 12
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 12
2. 薬理作用 12
(1) 作用部位・作用機序 12
(2) 薬効を裏付ける試験成績 12
(3) 作用発現時間・持続時間 12

Ⅶ：薬物動態に関する項目 13
1. 血中濃度の推移 13
(1) 治療上有効な血中濃度 13
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 13
(3) 中毒域 14
(4) 食事・併用薬の影響 15
2. 薬物速度論的パラメータ 15
(1) 解析方法 15
(2) 吸収速度定数 15
(3) 消失速度定数 15
(4) クリアランス 15
(5) 分布容積 15
(6) その他 16
3. 母集団（ポピュレーション）解析 16
(1) 解析方法 16
(2) パラメータ変動要因 16
4. 吸収 16
5. 分布 16
(1) 血液－脳関門通過性 16
(2) 血液－胎盤関門通過性 16
(3) 乳汁への移行性 16
(4) 髄液への移行性 16
(5) その他の組織への移行性 16
(6) 血漿蛋白結合率 16
6. 代謝 17
(1) 代謝部位及び代謝経路 17
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 17
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 17
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 17
7. 排泄 17
8. トランスポーターに関する情報 18
9. 透析等による除去率 18
10. 特定の背景を有する患者 18
11. その他 18

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目 19
1. 警告内容とその理由 19
2. 禁忌内容とその理由 19
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 19
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 19
5. 重要な基本的注意とその理由 19
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 19
(1) 合併症・既往歴等のある患者 19
(2) 腎機能障害患者 20
(3) 肝機能障害患者 20
(4) 生殖能を有する者 20
(5) 妊婦 20
(6) 授乳婦 21
(7) 小児等 21
(8) 高齢者 21
7. 相互作用 21
(1) 併用禁忌とその理由 21
(2) 併用注意とその理由 21
8. 副作用 22
(1) 重大な副作用と初期症状 22
(2) その他の副作用 22
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 23
10. 過量投与 23
11. 適用上の注意 23
12. その他の注意 24
(1) 臨床使用に基づく情報 24
(2) 非臨床試験に基づく情報 24

Ⅸ：非臨床試験に関する項目 25
1. 薬理試験 25
(1) 薬効薬理試験 25
(2) 安全性薬理試験 25
(3) その他の薬理試験 25
2. 毒性試験 26
(1) 単回投与毒性試験 26
(2) 反復投与毒性試験 26
(3) 遺伝毒性試験 26
(4) がん原性試験 26
(5) 生殖発生毒性試験 26
(6) 局所刺激性試験 27
(7) その他の特殊毒性 27

Ⅹ：管理的事項に関する項目 28
1. 規制区分 28
2. 有効期間 28
3. 包装状態での貯法 28
4. 取扱い上の注意 28
5. 患者向け資材 28
6. 同一成分・同効薬 28
7. 国際誕生年月日 28
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 28
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 28
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 28
11. 再審査期間 29
12. 投薬期間制限に関する情報 29
13. 各種コード 29
14. 保険給付上の注意 29

Ⅺ：文献 30
1. 引用文献 30
2. その他の参考文献 30

Ⅻ：参考資料 31
1. 主な外国での発売状況 31
2. 海外における臨床支援情報 32

ⅩⅢ：備考 35
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 35
(1) 粉砕 35
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性 35
2. その他の関連資料 36

略号表

略語/用語	英語	日本語
ABS	acrylonitrile butadiene styrene copolymer	アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン共重合体
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0-\infty}$	area under the curve from time zero to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the curve from time zero to time t	0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CKMB	creatine kinase MB isozyme	クレアチンキナーゼ MB アイソザイム
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
GGT	γ-glutamyl transpeptidase	ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
INR	international normalized ratio	国際標準比
LD_{50}	50% lethal dose	50％致死量
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
PCA	passive cutaneous anaphylaxis	受動皮膚アナフィラキシー
PSV	pressure support ventilation	圧支持換気
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	half-life	消失半減期
TK	thymidine kinase	チミジンキナーゼ
t_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

Ⅰ：概要に関する項目

1. 開発の経緯

工場災害や火災などによって発生するシアン中毒は、痙攣、意識障害、呼吸停止などの重篤な症状を来たし、被災者の生存を脅かす。

シアノキット注射用セットに含まれるヒドロキソコバラミンは、生体内にごく微量存在し、5-デソキシアデノシルコバラミンすなわちビタミン B_{12} 生物学的活性型に変換されることが知られている。ヒドロキソコバラミンはシアン化合物と結合、シアノコバラミンを生成して無毒化し、生体外に排泄する。

1952 年、米国においてヒドロキソコバラミンの抗シアン作用が報告された。その後フランスでヒドロキソコバラミンのシアン中毒に対する中和効果が検討され、火災煙暴気によるシアン中毒への有効性が確認されるに至り、1996 年フランスにおいて、2006 年には米国で承認を取得した。

国内では海外での臨床成績に基づき製造承認申請し、2007 年 9 月、「シアン及びシアン化合物による中毒」に対して承認を得た。

2013 年 8 月、薬液調製及び投与における操作の簡略化、並びに 1 バイアルしか投与しないという潜在的な投与ミスを回避するために、1 バイアル中にヒドロキソコバラミン 5g を含む凍結乾燥製剤 1 本から構成される製剤（以下、「新製剤」）が開発された。

1952 年	米国においてヒドロキソコバラミンの抗シアン作用を報告
1987～94 年	フランスにおいて火災煙暴気によるシアン中毒被災者を対象とした臨床試験を実施
1996 年	フランスにおいて承認
2006 年	米国においてオーファンドラッグとして承認
2007 年 9 月	日本において急性シアン中毒に対して承認
2013 年 8 月	日本において 5g 製剤承認

2. 製品の治療学的特性

(1) 急性シアン中毒に対し、点滴静注することにより血中のシアンイオンと直接反応し、速やかに作用を発現する。

（「Ⅵ-2-（1）作用部位・作用機序」の項参照）

(2) 重大な副作用としてアナフィラキシー、急性腎障害が認められている。

（「Ⅷ-8-（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

・溶解剤、輸液セットを組み合わせた製品である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ：名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

シアノキット® 注射用 5g セット

(2) 洋名

CYANOKIT for injection 5g Set

(3) 名称の由来

急性シアン中毒に対するキット製剤を意味する。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ヒドロキソコバラミン（JAN）

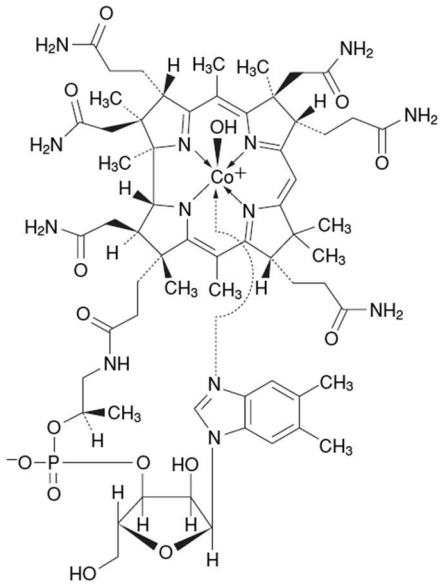
(2) 洋名（命名法）

Hydroxocobalamin（JAN）

(3) ステム（stem）

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P$

分子量：1346.36

5. 化学名（命名法）又は本質

化学名：*Co*α-[α-(5,6-Dimethylbenz-1H-imidazol-1-yl)]-*Co*β-hydroxocobamide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：HXC

Ⅲ：有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

暗赤色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

各溶媒への溶解度

溶媒	溶解性
水	溶けやすい
メタノール	溶けやすい
エタノール	溶けにくい
アセトン	ほとんど溶けない
エーテル	ほとんど溶けない
クロロホルム	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

相対湿度 95%の保存条件において、24 時間後に約 5%の質量増加が認められ、吸湿性が認められた。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：220℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし（本剤は製剤として輸入承認申請を行っているため）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

該当資料なし

定量法

紫外可視吸光度測定法

Ⅳ：製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

本品は、注射剤（凍結乾燥製剤）（ヒドロキソコバラミン注射用 5g 1 バイアル）、日本薬局方生理食塩液（200mL）1 本、溶解液注入針 1 個、輸液セット（22 ゲージ翼付注射針付き）1 セット、及び 23 ゲージ翼付注射針 1 セットより構成されるコンビネーション製品である。

(2) 製剤の外観及び性状

外観	
剤形	注射剤
色・性状	暗赤色の多孔質構造をもつ粒状の塊

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

調製後の性状（本品 1 バイアルに添付の日本薬局方生理食塩液 200mL を加えてヒドロキソコバラミン 2.5%溶液に調製）

pH	3.0～5.0
浸透圧比	約 1.2（生理食塩液に対する比）

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	シアノキット注射用 5g セット
有効成分	ヒドロキソコバラミン 5g
添加剤	塩酸

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

添付の溶解液は、1 本中日本薬局方生理食塩液 200mL を含有する。

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	36 ヵ月	バイアル	性状、確認試験、pH、純度試験、エンドトキシン、不溶性微粒子試験、無菌試験、含量	36 ヵ月間の安定性試験期間を通じて、規格に適合した。
加速試験	40℃ 75%RH	6 ヵ月		性状、確認試験、pH、純度試験、不溶性微粒子試験、含量	6 ヵ月間の安定性試験期間を通じて、規格に適合した。
光苛酷試験	キセノンランプ照射下	120 万 lux・hr	2.5g バイアル及び生理食塩液 100mL を加えた溶解液	含量、類縁物質	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：本剤 1 バイアル（ヒドロキソコバラミンとして 5g）に日局生理食塩液 200mL を加え、転倒又は穏やかに振り混ぜて溶解する。少なくとも投与開始前 30 秒間は激しく振り混ぜないこと。（「Ⅷ-11. 適用上の注意」の項参照）

溶解後の安定性：2～40℃で 6 時間安定。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

チオ硫酸ナトリウム、亜硝酸ナトリウム及びアスコルビン酸との化学的配合変化が報告されている。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1製品中

シアノキット注射用5gセット用

ヒドロキソコバラミン注射用5g	1バイアル

シアノキット注射用5gセット用

日本薬局方 生理食塩液200mL	1本

シアノキット注射用5gセット用

溶解液注入針	1個

シアノキット注射用5gセット用

輸液セット（22ゲージ）	1セット

シアノキット注射用5gセット用

単回使用一般静脈用翼付針（23ゲージ）	1セット

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス

栓：臭化ブチル

溶解液注入針：合成樹脂

輸液セット：ポリ塩化ビニル（可塑剤：フタル酸ジ-2-エチルヘキシル）

翼付注射針のコネクター：ABS樹脂（アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン共重合体）

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

生物学的試験法

本剤は日局一般試験法「エンドトキシン試験法」「無菌試験法」に適合する。

Ⅴ：治療に関する項目

1. 効能又は効果

シアン及びシアン化合物による中毒

2. 効能又は効果に関連する注意

> **5.効能又は効果に関連する注意**
>
> 火災煙の吸入による中毒の場合、一酸化炭素等他の有毒物質による中毒の可能性があるが、シアン中毒では本剤の投与を可及的速やかに開始する必要があるため、シアン中毒が疑われる場合には、本剤の投与を開始すること。

＜解説＞

火災煙による障害は、シアン中毒の他に一酸化炭素中毒によるものが知られているが、シアンに対する解毒も一酸化炭素に対する解毒と同様又はそれ以上に注目しなければならない。一般家屋の火災で問題となるのは窒素を含む有機物、すなわち絹、羊毛、ナイロン、アクリルニトリルの重合体であるアクリル系の繊維や樹脂、ポリウレタンなどが燃えた時に発生するシアン化水素である。シアン化水素と一酸化炭素の脱出限界濃度は、それぞれ 50ppm、1200ppm とシアン化水素の方が 24 倍危険である。したがって、火災の時に発生する両者のガスの量が 1：24 なら、危険性は同程度とみなせる。しかし、ナイロン、アクリル系の繊維や樹脂、硬質ポリウレタンの場合は、シアン化水素の割合が高く、こうした合成繊維や樹脂が燃えた時の死因は、シアン化水素中毒と考えるべきである、との指摘がある。

海外で行われた第Ⅰ相臨床試験[1), 2)]において、健康成人に本剤 2.5～10g を単回点滴静注した結果、重篤な副作用の発現はなく、血中シアン濃度がシアン中毒量に達していない場合であっても本剤の投与を躊躇させるほど問題となるものではなかった。実際の患者の危機的状況から考えると、患者にシアン中毒が疑われる場合にはできる限り速やかに投与する必要がある。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

・初回投与

通常、成人にはヒドロキソコバラミンとして 5g（1 バイアル）を、日本薬局方生理食塩液 200mL に溶解して、15 分間以上かけて点滴静注する。

また、小児にはヒドロキソコバラミンとして 70mg/kg（ただし、5g を超えない）を、15 分間以上かけて点滴静注する。

なお、1 バイアル（ヒドロキソコバラミンとして 5g）を日本薬局方生理食塩液 200mL に溶解して必要量を投与する。

・追加投与

症状により 1 回追加投与できる。追加投与する際には、15 分間～2 時間かけて点滴静注する。総投与量は成人には 10g、小児には 140mg/kg（ただし、10g を超えない）を上限とする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「Ⅴ-5-（3）用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

	試験番号	Phase	対象	試験 デザイン	有効性	安全性	忍容性	薬物動態
海外	EML015722-H101	I	18～60 歳の健康な男女 200 例	二重盲検 比較試験		◎	◎	◎
国内		I	25～65 歳の健康な喫煙男子 15 例	非盲検 臨床試験	◎	◎	◎	◎

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

（参考：外国人データ）

閉鎖系火災煙暴気シアン中毒被災者 12 例に対してヒドロキソコバラミン投与後の血中シアン濃度と生成シアノコバラミン濃度との関係が検討され、血中シアン化物濃度が 40μmol/L 未満の 9 例では初期血中シアン濃度と生成シアノコバラミン濃度との間に線形性が認められた。また、血中シアン化物濃度が 40μmol/L 以上の 3 例では、ヒドロキソコバラミン 5g の投与によってシアノコバラミン生成が飽和した。一方、初期血中シアン濃度が 96μmol/L であった 1 例にヒドロキソコバラミン 5g を追加投与（合計 10g）した症例では、血中シアノコバラミン濃度は 2 倍にまで上昇した。

以上の結果から、ヒドロキソコバラミン 5g によって初期血中シアン濃度 40μmol/L までシアンイオンを結合でき、初期血中シアン濃度が 40μmol/L を超える場合は、残るシアンイオンを結合するために追加投与が必要であるとされた。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

長期投与試験及び薬物依存性試験は実施していない。

(5) 患者・病態別試験

高齢者及び様々な病態を対象とした臨床試験は実施していない。

（6）治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

急性シアン中毒症例に対する本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、発売後 3 年間、本剤を使用した全症例に対して使用症例詳細調査を行い、全調査期間で 9 症例の情報が収集された。

安全性において、全例で副作用の発現は認められず、また有効性においては、改善 2 例、不変 4 例、判定不能 3 例という結果であった。

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

（7）その他

（参考情報：外国人データ）

1）海外における火災煙被災者を対象として実施されたプロスペクティブな臨床研究[3)]

ヒドロキソコバラミン 4～15g（中央値で 5g）が 69 例に投与され、50 例（73%）が生存し、19 例は死亡した。生存した 50 例中 9 例は神経後遺症があった。また、血中シアン濃度が中毒発現量と考えられる 39μmol/L 以上であった 42 例中 28 例（67%）が生存し、血中シアン濃度が致死量と考えられる 100μmol/L 以上であった 19 例中 11 例（58%）が生存した。心肺停止状態にあった 15 例中 2 例（13%）が生存した。

注）本剤の承認された用法及び用量(抜粋）は、「初回投与として、通常、成人にはヒドロキソコバラミンとして 5g（1 バイアル）を、日本薬局方生理食塩液 200mL に溶解して、15 分間以上かけて点滴静注する。追加投与として、症状により 1 回追加投与できる。追加投与する際には、15 分間～2 時間かけて点滴静注する。総投与量は成人には 10g を上限とする。」である。

2）海外におけるシアン化合物の摂取又は工場における吸入事故に関するレトロスペクティブ調査[4)]

14 例中 10 例が生存し、生存した 10 例中 7 例の血中シアン濃度が致死量と考えられる 100μmol/L を超えていたと報告されている。

Ⅵ：薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

亜硝酸アミル、チオ硫酸ナトリウム、コバルト塩類

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用機序

ヒドロキソコバラミン分子の三価のコバルトイオンに結合している水酸イオンとシアンイオンが置換することにより、シアノコバラミンが形成され、尿中に排泄される[5)]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

急性シアン中毒に対する作用（イヌ）

麻酔したイヌにシアン化カリウムが静脈内投与された後、生理食塩液、ヒドロキソコバラミン 75 又は 150mg/kg が 7.5 分以上かけて静脈内投与された。投与 4 時間の生存率は、生理食塩液投与群 41%、75mg/kg 投与群 95%及び 150mg/kg 投与群 100%、並びに 14 日後で、生理食塩液投与群 18%、75mg/kg 投与群 79%及び 150mg/kg 投与群 100%であった[6)]。

	治療		
生存率（%）	生理食塩液 (n=17)	75mg/kg (n=19)	150mg/kg (n=18)
4 時間後	41%	95%	100%
14 日後	18%	79%	100%

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ：薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

（参考：外国人データ）

単回投与

健康成人にヒドロキソコバラミン 2.5g（9 例）、5g（12 例）、7.5g（9 例）及び 10g（11 例）を静脈内単回投与した結果、用量比例性の薬物動態が観察された（図 1、2）。ヒドロキソコバラミン 5g の投与後の低分子量及び総コバラミン（Ⅲ）（ヒドロキソコバラミンの測定対象物質）の C_{max} 平均値は、それぞれ 113μg eq/mL 及び 579μg eq/mL であった。同様に、ヒドロキソコバラミン 10g の投与後の低分子量及び総コバラミン（Ⅲ）の C_{max} 平均値は、それぞれ 197μg eq/mL 及び 995μg eq/mL であった。低分子量及び総コバラミン（Ⅲ）の平均半減期は 5g と 10g の投与量において約 26～31 時間であった[1)]。

注）本剤の承認された用法及び用量（抜粋）は、「初回投与として、通常、成人にはヒドロキソコバラミンとして 5g（1 バイアル）を、日本薬局方生理食塩液 200mL に溶解して、15 分間以上かけて点滴静注する。追加投与として、症状により 1 回追加投与できる。追加投与する際には、15 分間～2 時間かけて点滴静注する。総投与量は成人には 10g を上限とする。」である。

図 1　血漿中低分子量コバラミン-（Ⅲ）濃度（平均値±SD）

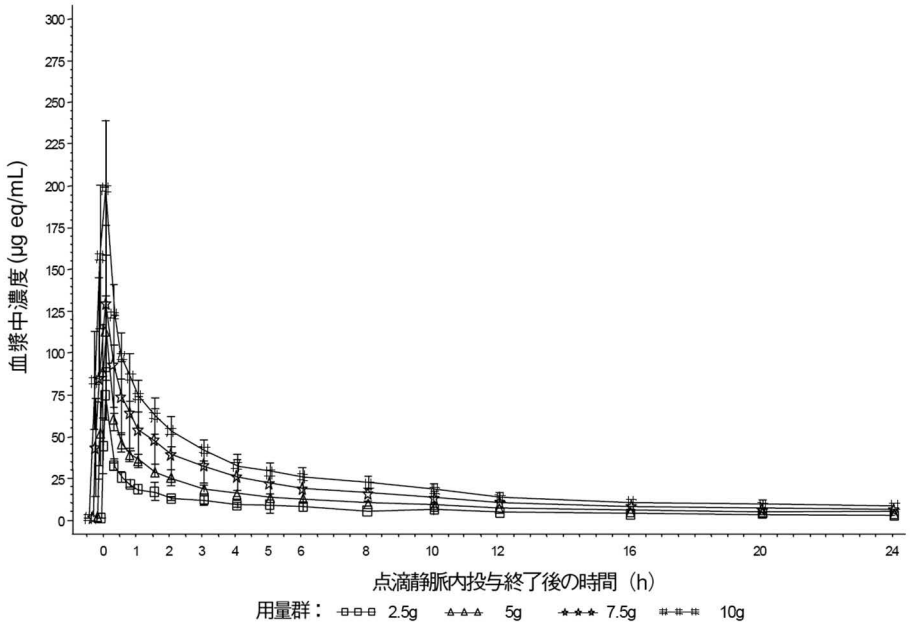
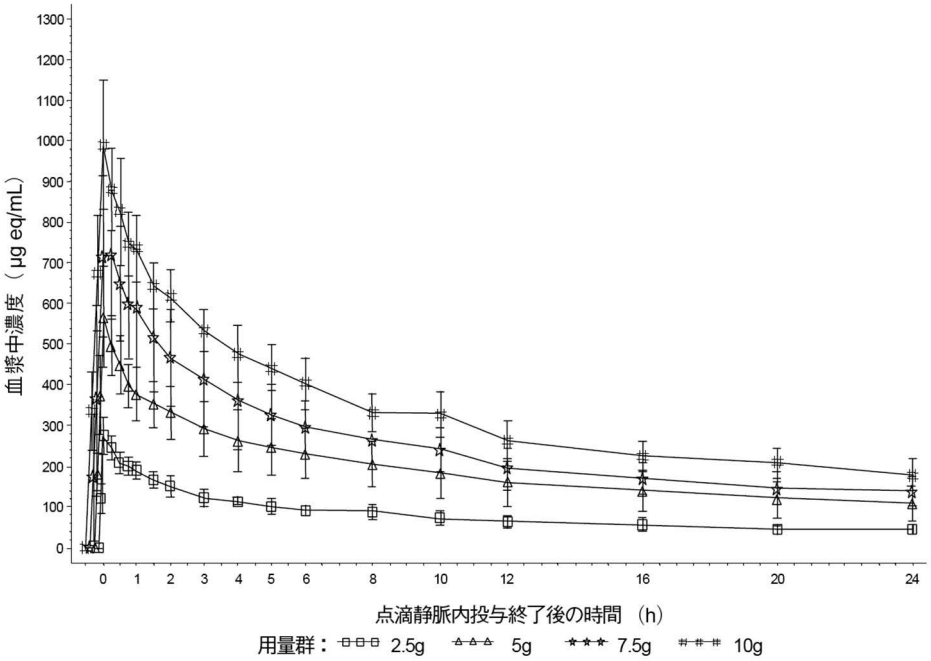


図 2　血漿中総コバラミン-（Ⅲ）濃度（平均値±SD）



投与量	測定対象	C_{max} (μg eq/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (μg eq·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg eq·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
2.5g (n=9)	低分子量コバラミン-(Ⅲ)	73.1 (14.5)	0.142 (0.041)	188.4 (25.5)	201.3 (28.1)	30.3 (2.4)
	総コバラミン-(Ⅲ)	287.6 (32.5)	0.225 (0.119)	3566.0 (636.9)	4018.4 (729.3)	32.8 (2.9)
5g (n=12)	低分子量コバラミン-(Ⅲ)	112.7 (20.8)	0.242 (0.029)	366.0 (37.2)	394.6 (36.9)	30.2 (6.7)
	総コバラミン-(Ⅲ)	579.0 (112.6)	0.324 (0.110)	8453.7 (2639.8)	9422.9 (2991.6)	31.0 (2.8)
7.5g (n=9)	低分子量コバラミン-(Ⅲ)	128.6 (46.9)	0.371 (0.047)	562.3 (167.7)	593.4 (171.5)	27.5 (2.5)
	総コバラミン-(Ⅲ)	740.3 (182.7)	0.525 (0.118)	10815.0 (2479.2)	11963.6 (2640.2)	30.5 (4.6)
10g (n=11)	低分子量コバラミン-(Ⅲ)	197.2 (40.3)	0.506 (0.013)	762.5 (141.9)	813.8 (153.3)	25.9 (2.7)
	総コバラミン-(Ⅲ)	995.3 (149.1)	0.551 (0.099)	14271.5 (2166.5)	15681.1 (2571.5)	29.6 (4.7)

表下段の（　）内は標準偏差

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

(参考：外国人データ)

健康成人にヒドロキソコバラミン 2.5～10g を単回静脈内投与した際のクリアランスは下表のとおりであった。

注) 本剤の承認された用法及び用量(抜粋) は、「初回投与として、通常、成人にはヒドロキソコバラミンとして 5g (1 バイアル) を、日本薬局方生理食塩液 200mL に溶解して、15 分間以上かけて点滴静注する。追加投与として、症状により 1 回追加投与できる。追加投与する際には、15 分間～2 時間かけて点滴静注する。総投与量は成人には 10g を上限とする。」である。

低分子量コバラミン-(Ⅲ)

投与量	2.5g (n=9)	5g (n=12)	7.5g (n=9)	10g (n=11)
CL (L/h)	12.5 (2.1)	12.6 (1.2)	7.5g (n=9)	12.5 (2.0)

表下段の ( ) 内は標準偏差

総コバラミン-(Ⅲ)

投与量	2.5g (n=9)	5g (n=12)	7.5g (n=9)	10g (n=11)
CL (L/h)	0.633 (0.122)	0.566 (0.148)	0.644 (0.131)	0.645 (0.103)

表下段の ( ) 内は標準偏差

(5) 分布容積

低分子量コバラミン-(Ⅲ)

投与量	2.5g (n=9)	5g (n=12)	7.5g (n=9)	10g (n=11)
Vss (L)	325.8 (41.0)	349.5 (99.1)	333.1 (91.5)	280.7 (62.0)

表下段の ( ) 内は標準偏差

総コバラミン-（Ⅲ）

投与量	2.5g (n=9)	5g (n=12)	7.5g (n=9)	10g (n=11)
Vss（L）	25.6 (4.8)	21.8 (5.0)	24.3 (5.9)	23.0 (2.7)

表下段の（　）内は標準偏差

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

血漿蛋白結合率：約 95%

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

腎

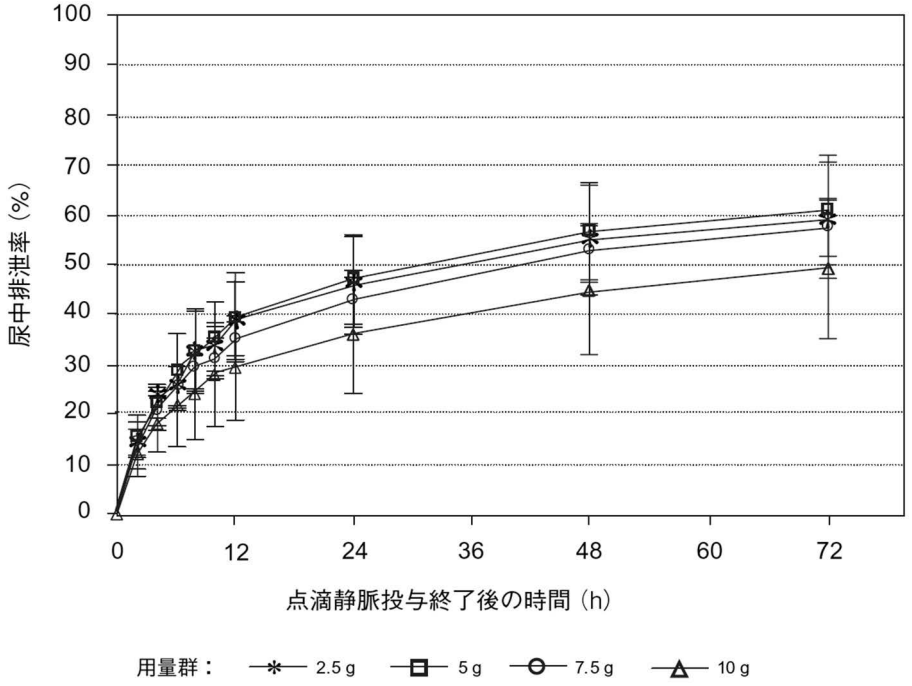
(2) 排泄率

（参考：外国人データ）

投与後 72 時間に尿中に排泄されたコバラミン（Ⅲ）の平均総量は、5g 投与でヒドロキソコバラミンの約 60%、10g 投与で約 50%であった（図 3)。全般的に、総尿中排泄量は投与量の 60～70%以上であると算出された。尿中排泄の大半は最初の 24 時間でみられたが [1)]、赤色尿は静脈内注入の 35 日後まで認められた [2)]。

注）本剤の承認された用法及び用量(抜粋）は、「初回投与として、通常、成人にはヒドロキソコバラミンとして 5g（1 バイアル）を、日本薬局方生理食塩液 200mL に溶解して、15 分間以上かけて点滴静注する。追加投与として、症状により 1 回追加投与できる。追加投与する際には、15 分間～2 時間かけて点滴静注する。総投与量は成人には 10g を上限とする。」である。

図 3　総コバラミン-（Ⅲ）の尿中累積排泄率（%）（平均±SD）



8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

8.1 本剤は、酸素療法の代用にならないので、速やかに酸素療法を行うこと。

8.2 チオ硫酸ナトリウムとの併用による有効性及び安全性は確立していない。［10.2、14.1.3 参照］

8.3 亜硝酸アミルとの併用による有効性及び安全性は確立していない。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心臓、循環器系機能障害のある患者

循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 ビタミン B_{12}（シアノコバラミン）に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない。

9.1.3 本剤の成分（ヒドロキソコバラミン）に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない。

＜解説＞

9.1.1　本項は、添付溶解液である日局生理食塩液の「使用上の注意」に記載されている内容をもとに設定した。心臓、循環器系機能障害のある患者に本剤を投与する際、循環血液量を増すことから、心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがあるので患者の状態を十分に観察すること。

9.1.2、9.1.3 海外における健康成人にヒドロキソコバラミン 2.5～10g を単回静脈内投与した試験[1), 2)]において 2.5g 及び 10g 群に各 1 例（計 2 例）のアレルギー反応が認められたこと及び、海外の添付文書においてヒドロキソコバラミンに対し過敏症の既往歴のある患者について注意喚起がなされていることから設定した。

注）本剤の承認された用法及び用量（抜粋）は、「初回投与として、通常、成人にはヒドロキソコバラミンとして 5g（1 バイアル）を、日本薬局方生理食塩液 200mL に溶解して、15 分間以上かけて点滴静注する。追加投与として、症状により 1 回追加投与できる。追加投与する際には、15 分間～2 時間かけて点滴静注する。総投与量は成人には 10g を上限とする。」である。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者 ヒドロキソコバラミンは主に腎臓から排泄されるため、血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。また、生理食塩液の投与により、水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすい。

＜解説＞

第Ⅰ相臨床試験[1), 2)]の結果、投与後 72 時間に尿中に排泄されたコバラミン（Ⅲ）（ヒドロキソコバラミンの測定対象物質）の平均総量は、5g 投与でヒドロキソコバラミンの約 60%、10g 投与で約 50%であった。全般的に、総尿中排泄量は投与量の 60～70%以上であると算出された。尿中排泄の大半は最初の 24 時間でみられたが、赤色尿は静脈内注入の 35 日後まで認められた。これにより腎機能障害による本剤の消失半減期の延長が安全性に影響を及ぼすことが考えられることから設定した。またさらに生理食塩液の投与にあたっては、添付溶解液である日局生理食塩液の「使用上の注意」をもとに、（腎機能障害患者では）水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがあることを追記した。腎機能障害患者に本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察すること。

注）本剤の承認された用法及び用量(抜粋）は、「初回投与として、通常、成人にはヒドロキソコバラミンとして 5g（1 バイアル）を、日本薬局方生理食塩液 200mL に溶解して、15 分間以上かけて点滴静注する。追加投与として、症状により 1 回追加投与できる。追加投与する際には、15 分間～2 時間かけて点滴静注する。総投与量は成人には 10g を上限とする。」である。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ラット及びウサギにヒドロキソコバラミン 75、150 又は 300mg/kg を投与した胚/胎児毒性試験において、150mg/kg 以上で、ラットに吸収胚数の増加、短肢等、ウサギに脳室拡張及び肢の屈曲等の胚/胎児毒性及び催奇形性が認められ、75mg/kg 以上で、ラットに体重増加抑制、自発運動低下、ウサギに摂餌量減少等の母体毒性が認められたとの報告がある。なお投与量 150mg/kg は、成人における総投与量の 10g に相当する。

＜解説＞

ラットに 5 及び 50mg/kg を妊娠 1～19 日に皮下投与したところ、母体及び胎児に特記すべき変化はみられなかった。また、ウサギに 50mg/kg を妊娠 5～28 日に皮下投与したところ、母体及び胎児に特記すべき変化はみられなかった。(「Ⅸ-2-（5）生殖発生毒性試験」の項参照)

しかし、ヒトにおいて妊娠中に投与した場合の安全性は確立されていないので、妊婦又は妊娠している可能性がある患者に対しては、投与しないことが望ましい。

海外で実施されたラット及びウサギにおける胚/胎児毒性試験で、母体毒性、胚/胎児毒性及び催奇形性が認められたことより、試験結果に関する記載を追記した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行については知られていない。

＜解説＞

母乳中への移行についての報告はなく、安全性は確立していない。授乳中の患者へ投与する場合は治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。小児に対する本剤の投与経験は極めて限られているが、小児に本剤 70mg/kg を投与した事例が報告されている[7)]。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

＜解説＞

高齢者に対する情報が十分でないため、医療用医薬品に一般的な注意事項を記載した。

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、慎重に投与する必要がある。本剤投与にあたっては異常所見の有無を確認するなど、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チオ硫酸ナトリウム [8.2、14.1.3 参照]	チオ硫酸ナトリウムを同時に投与すると、解毒作用が抑制することが考えられるため、同時に投与しないこと	チオ硫酸―コバラミン化合物の形成が起こる

＜解説＞

本剤とチオ硫酸ナトリウムを混合するとチオ硫酸―コバラミン化合物を形成し、本剤が遊離シアンと結合できなくなり、解毒作用を失うことが知られているため同時投与は避けること。しかし、同時に投与しなければならない場合には、「Ⅷ-11.適用上の注意」の項に記載したとおり、同じ静脈ラインから投与しないようにすること。本剤とチオ硫酸ナトリウムを混合するとチオ硫酸―コバラミン化合物を形成することは知られているが、その有効性及び安全性について調査された成績はない。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

11.1.2 急性腎障害（頻度不明）

急性腎障害、腎尿細管壊死があらわれることがある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	症状（頻度不明）
臨床検査	リンパ球数減少、着色血漿
心臓障害	心室性期外収縮、心拍数増加
神経系障害	記憶障害、浮動性めまい
眼障害	眼部腫脹、眼刺激、眼の発赤
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	胸水、呼吸困難、咽喉絞扼感、咽喉乾燥、胸部不快感
胃腸障害	腹部不快感、消化不良、下痢、嘔吐、悪心、嚥下障害
腎及び尿路障害	着色尿暗赤色（特に投与 3 日後まで著明で、投与 35 日後まで持続する場合がある）
皮膚及び皮下組織障害	可逆性の皮膚及び粘膜の着色、膿疱性皮疹（数週間持続する場合がある）
血管障害	一過性の血圧上昇（通常数時間で回復する）、ほてり、血圧下降
全身障害及び投与局所様態	頭痛、注射部位反応、末梢性浮腫
免疫系障害	血管神経性浮腫を含むアレルギー反応、皮疹、蕁麻疹、そう痒症
精神障害	落ち着きのなさ

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 下記の臨床検査に影響する可能性があるので注意すること。

臨床検査 パラメータ	血液生化学検査	血液学的検査	凝固試験
影響なし	カルシウム、ナトリウム、カリウム、クロール、尿素、GGT	赤血球、ヘマトクリット、MCV、白血球、リンパ球、単球、好酸球、好中球、血小板	
上昇[注1)]	クレアチニン、総ビリルビン[注2)]、直接ビリルビン[注2)]、トリグリセリド、コレステロール、総タンパク、グルコース、アルブミン、アルカリフォスファターゼ	ヘモグロビン、MCH、MCHC、好塩基球	
減少[注1)]	ALT、アミラーゼ		
予測不可[注3)]	リン酸塩、尿酸、AST、CK、CKMB、LDH		aPTT PT(Quick 一段法又は INR 値)
影響の持続時間	24 時間、ただしビリルビンは最長 4 日	12～16 時間	24～48 時間

注 1) 1 機以上の分析器で≧10%の影響が認められる
注 2) ジアゾ反応による検出では、下降する
注 3) 分析器の種類によって、不整合な結果が認められる

12.2 本剤はすべての尿の比色法によるパラメータに影響するので、着色尿が認められる限り尿検査には注意すること。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤 1 バイアル（ヒドロキソコバラミンとして 5g）につき日本薬局方生理食塩液 200mL を加え、転倒又は穏やかに振り混ぜて溶解する。少なくとも投与開始前 30 秒間は激しく振り混ぜないこと。

14.1.2 本剤は、以下の薬剤との混合によって不溶性粒子を形成する：ジアゼパム、ドブタミン、ドーパミン、フェンタニル、ニトログリセリン、ペントバルビタール、フェニトインナトリウム、プロポフォール、チオペンタール。したがって、本剤と上記の薬剤を含む他剤を使用する場合は同じ静脈ラインでの同時投与は避けること。

14.1.3 本剤は、以下の薬剤との混合によって、化学的配合変化が認められる：エピネフリン、塩酸リドカイン、アデノシン、アトロピン、ミダゾラム、ケタミン、塩化サクシニルコリン、塩酸アミオダロン、炭酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硝酸ナトリウム及びアスコルビン酸。したがって、本剤と上記の薬剤を含む他剤を使用する場合は同じ静脈ラインでの同時投与は避けること。[8.2、10.2 参照]

14.1.4 血液製剤（全血、濃縮赤血球、濃縮血小板及び／又は新鮮凍結血漿）を本剤と同時に投与する場合には、同じ静脈ラインを使用しないこと。可能ならば、対側四肢からの投与とすること。

14.2 薬剤調製後の注意

調製した溶液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、2～40℃で調製後 6 時間以内に使用すること。添付の溶解液注入針、輸液セット（22 ゲージ翼付注射針付き）及び 23 ゲージ翼付注射針は再使用しないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 肝機能又は腎機能異常がヒドロキソコバラミンの薬物動態に及ぼす影響については明らかではない。

15.1.2 ニトロプルシドナトリウムの過量投与によりシアン中毒を発症することが報告されている。本剤をニトロプルシドナトリウムによるシアン中毒発症時の治療に使用することは可能であるが、シアン中毒に対する予防投与の必要性は不明であり、使用しないこと。

15.1.3 海外において本剤の有効成分であるヒドロキソコバラミンの暗赤色による血液透析装置の停止が報告されている[8)]。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ：非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

マウス、ラット、イヌを用いて中枢神経系、心血管系、呼吸器系に及ぼす影響を検討した結果を下表に示す。

評価項目	試験項目	動物種 動物数	投与量 投与経路	成績
中枢神経系	一般症状、 行動観察	マウス 雄 10	375mg/kg 皮下	変化なし
		ラット 雄 10	600mg/kg 皮下	変化なし
		ラット 雌雄 15	5、50mg/kg（3ヵ月間）、 皮下	変化なし
		イヌ 雄 3 雌 1	5mg/kg（4週間）、 筋肉内	変化なし
心血管系	血圧、心電図、 心拍数	麻酔イヌ	15、30、45及び75mg/kg、 静脈内	変化なし
	心拍数、血圧、 心拍出量、血流量、 心電図	イヌ 雌雄 9	20、70及び140mg/kg、 動脈内（15分間）	140mg/kg： 左心室圧上昇速度低下、最大動脈血流加速度低下、心拍出量減少、1回拍出量減少、全身血管抵抗上昇
呼吸器系	呼吸行動	麻酔イヌ	15、30、45及び75mg/kg、 静脈内	変化なし

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験の成績を下表に示す。（参考情報）

試験項目	試験方法	動物種 動物数	投与量 投与経路	成績
蛋白同化への影響	低蛋白/高脂肪食の15日間給餌	ラット 雄 10	0.5、5mg/kg 皮下（3週間）	0.5mg/kg 以上：血中蛋白濃度の増加 5mg/kg：肝蛋白量の増加
潰瘍への影響	3時間幽門結紮（ステロイド性抗炎症薬投与の無有）	モルモット 雄 10 雄 15（ステロイド性抗炎症薬併用）	0.5、5mg/kg 経口（3日間） 5mg/kg 経口（3日間、ステロイド性抗炎症薬併用）	ステロイド性抗炎症薬併用投与による潰瘍の悪化を予防した。
鎮痛への影響	フェニルベンゾキノン投与による疼痛	マウス 雄 10	75mg/kg 皮下	作用なし
炎症への影響	カオリン投与による足蹠浮腫	ラット 雄 10	7.5、75mg/kg 皮下	作用なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

概略の致死量はマウスにおける皮下投与で375mg/kg超であり、ラットにおける皮下投与では600mg/kg超、イヌにおける静脈内投与で1200mg/kg超であった。ラットにおける腹腔内投与でのLD_{50}値は雄で1383mg/kg、雌で642mg/kgであった。

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果 (mg/kg)
マウス	皮下	375	概略の致死量：＞375（♂）
ラット	皮下	600	概略の致死量：＞600（♂）
	腹腔内	300（♂）、600、800（♀）、1000	LD_{50}値：1383（♂） 642（♀）
イヌ	腹腔内	150、300、1200	概略の致死量：＞1200（♀♂）

(2) 反復投与毒性試験

ラットに対する3ヵ月間反復皮下投与において、50mg/kgで血糖の低下がみられた。イヌに対する3日間反復静脈内投与において、300mg/kg以上でGOT、GPT、アルカリフォスファターゼの上昇、肝細胞に巣状壊死が認められた。また、イヌに対する4週間静脈内反復投与において、300mg/kgでGOT、GPT、アルカリフォスファターゼの上昇、肝細胞に変性と巣状壊死、腎尿細管に単細胞壊死が認められた。イヌに対する4週間反復筋肉内投与において、5mg/kgで注射部位疼痛及び体重減少がみられた。

動物種	投与経路 期間	投与量 (mg/kg/日)	結果 (mg/kg/日)
ラット	皮下 3ヵ月間	5、50	無毒性量：5（♀♂）
イヌ	静脈内 3日間	300、600、1200	無毒性量：＜300（♀♂）
	静脈内 4週間	75、150、300	無毒性量：150（♀♂）
	静脈内 4週間	5	無毒性量：＜5（♀♂）

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマTK試験及びラットを用いた小核試験において、遺伝毒性を示唆する結果は認められなかった。

(4) がん原性試験

本剤は長期連用を想定していないため、試験を実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

ラット及びウサギにおける生殖発生毒性試験において、母体及び胎児に特記すべき変化は認められなかった。

動物種	投与経路 期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	皮下 妊娠1～19日	5、50	＞50
ウサギ	皮下 妊娠5～28日	50	＞50

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

臨床適用でアレルギー反応が発現したとの報告があったが、シアノコバラミンについてモルモットの全身性アナフィラキシー及び PCA 反応は陰性であったとの報告があったことから、試験を実施しなかった。

2) 依存性試験

反復投与毒性試験で中枢作用が認められず、臨床適用で中枢性副作用の報告がなかったことから、試験を実施しなかった。

3) 光毒性試験

マウス線維芽細胞を用いた試験において光毒性は認められなかった。

Ⅹ：管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：シアノキット注射用 5g セット　処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ヒドロキソコバラミン

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：亜硝酸アミル

チオ硫酸ナトリウム

7. 国際誕生年月日

1994 年 6 月 2 日（フランス）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
シアノキット 注射用 5g セット	2013 年 8 月 15 日	22500AMX01538000	2013 年 12 月 13 日	2014 年 1 月 27 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（13 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
シアノキット注射用5gセット	3929408D2021	3929408D2021	1230505010101	622305001

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI ：文献

1. 引用文献

1) 社内資料：Uhl W, et al.：健康成人における薬物動態

2) Uhl W, et al.: Clin Toxicol (Phila). 2006; 44 Suppl 1: 17-28. (PMID: 16990190)

3) Borron SW, et al.: Ann Emerg Med. 2007 Jun; 49(6): 794-801. (PMID: 17481777)

4) Borron SW, et al.: Am J Emerg Med. 2007 Jun; 25(5): 551-8. (PMID: 17543660)

5) 社内資料：Galleman D, et al.：ヒドロキソコバラミンの作用機序

6) Borron SW, et al.: Clin Toxicol (Phila). 2006: 44 Suppl 1: 5-15. (PMID: 16990189)

7) Breton D, et al.: Arch Fr Pediatr. 1993 Jan; 50(1): 43-5. (PMID: 8389538)

8) Sutter M, et al. : J Med Toxicol. 2010 Jun ; 6(2) : 165-7. (PMID: 20352539)

2. その他の参考文献

特になし

XII：参考資料

1. 主な外国での発売状況

シアノキット注射用 5g セット（5g/瓶×1 本）は Merck Santé 社が欧州において既に販売されていたヒドロキソコバラミン製剤（2.5g/瓶×2 本）の Additional presentation として 2010 年 10 月 7 日に承認を取得した。その後、米国、スイスでもこの改良製剤の承認を取得した。フランス、ドイツ、英国、米国、スイスなどの主要国を含め 15 ヵ国で販売されている。(2012 年 6 月 1 日承認申請時点)

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果

シアン及びシアン化合物による中毒

用法及び用量

・初回投与

通常、成人にはヒドロキソコバラミンとして 5g（1 バイアル）を、日本薬局方生理食塩液 200mL に溶解して、15 分間以上かけて点滴静注する。

また、小児にはヒドロキソコバラミンとして 70mg/kg（ただし、5g を超えない）を、15 分間以上かけて点滴静注する。

なお、1 バイアル（ヒドロキソコバラミンとして 5g）を日本薬局方生理食塩液 200mL に溶解して必要量を投与する。

・追加投与

症状により 1 回追加投与できる。追加投与する際には、15 分間～2 時間かけて点滴静注する。総投与量は成人には 10g、小児には 140mg/kg（ただし、10g を超えない）を上限とする。

＜EU 加盟国における販売名、効能又は効果、用法及び用量＞

（2019 年 1 月）

販売名（会社）	剤型
CYANOKIT™ (SERB SA)	注射剤 2.5gバイアル　1本 (1バイアル中ヒドロキソコバラミン2.5gを含有) 5gバイアル　1本 (1バイアル中ヒドロキソコバラミン5gを含有)
効能又は効果	
全年齢におけるシアン化物中毒又はその疑いの治療。 シアノキットは、適切な除染及び対症療法とともに投与すること。	
用法及び用量	
初回用量 成人：シアノキットの初回用量は 5g（溶解液の全量である 200mL）とする。 小児：乳児から青年（0～18 歳）の場合、シアノキットの初回用量は 70mg/kg（最大用量 5g まで）とする。 その後の用量 中毒の重症度及び臨床反応により、2 回目の投与を行ってもよい。 成人：シアノキットの用量は 5g（溶解液の全量である 200mL）とする。 小児：乳児から青年（0～18 歳）の場合、シアノキットの用量は 70mg/kg（最大用量 5g まで）とする。	

最大投与量 成人：最大総推奨用量は 10g である。 小児：乳児から青年（0～18 歳）の場合、最大総推奨量は 140mg/kg（ただし、10g を超えない）とする。 腎障害及び肝障害 ヒドロキソコバラミンの腎障害及び肝障害における安全性及び有効性は研究されていないが、シアノキットは急性で生命を脅かす状況下での緊急治療としてのみ投与され、これらの患者では用量調整は必要ない。 投与方法 シアノキットの初期投与量は、15 分以上かけて静脈内注入する。 2 回目の投与の静脈内注入速度は、患者の状態に応じて（極めて不安定な患者には）15 分間から 2 時間とする。

＜米国における販売名、効能又は効果、用法及び用量＞

（2018 年 12 月）

販売名（会社）	剤型
CYANOKIT™ (Meridian Medical Technologies™, Inc.)	注射剤 5gバイアル　1本 (1バイアル中ヒドロキソコバラミン5gを含有)
効能又は効果	
シアン化物中毒又はその疑いの治療。	
用法及び用量	
臨床的にシアン中毒が疑われる場合、適切な気道確保、呼吸器、循環器のサポート、酸素投与を行い、シアノキットを遅滞なく投与する。1-800-222-1222 に電話し、地域の毒物管理センターの専門家のアドバイスを得てもよい。 投与量：シアノキットの成人への初回用量は 5g で、15 分以上かけて静脈内注入する。5g バイアル 1 本で開始用量となる。中毒の重症度及び臨床反応により、2 回目の静脈内注入（5g）を行い、合計用量を 10g としてもよい。2 回目の投与の注入速度は、患者の状態に応じて（瀕死の患者には）15 分間から 2 時間とする。推奨される希釈剤は 0.9%塩化ナトリウム注射液である。CYANOKIT の投与には別途静脈ラインが必要である。	

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する海外情報

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ラット及びウサギにヒドロキソコバラミン 75、150 又は 300mg/kg を投与した胚/胎児毒性試験において、150mg/kg 以上で、ラットに吸収胚数の増加、短肢等、ウサギに脳室拡張及び肢の屈曲等の胚/胎児毒性及び催奇形性が認められ、75mg/kg 以上で、ラットに体重増加抑制、自発運動低下、ウサギに摂餌量減少等の母体毒性が認められたとの報告がある。なお投与量 150mg/kg は、成人における総投与量の 10g に相当する。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行については知られていない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018 年 12 月)	8.1 Pregnancy Risk Summary Available data from cases reported in the published literature and postmarketing surveillance with CYANOKIT use in pregnant women are insufficient to identify a drug-associated risk for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal and fetal outcomes. There are risks to the pregnant woman and fetus associated with untreated cyanide poisoning (*see Clinical Considerations*). In animal studies, hydroxocobalamin administered to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis caused skeletal and soft tissue abnormalities, including alterations in the central nervous system, at exposures similar to human exposures at the therapeutic dose (*see Data*). The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. Clinical Considerations *Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk* Cyanide readily crosses the placenta. Cyanide poisoning is a medical emergency in pregnancy which can be fatal for the pregnant woman and fetus if left untreated. Life-sustaining therapy should not be withheld due to pregnancy. Data *Animal Data* In animal studies, pregnant rats and rabbits received CYANOKIT (75, 150, or 300 mg/kg/d) during the period of organogenesis. Following intraperitoneal dosing in rats and intravenous dosing in rabbits, maternal exposures were equivalent to 0.5, 1, or 2 times the human exposure at the therapeutic dose (based on AUC). In the high dose groups for both species, maternal toxicity occurred, and there was a reduced number of live fetuses due to embryofetal resorptions. In addition, decreased live fetal weight occurred in high dose rats, but not in rabbits. Incomplete skeletal ossification occurred in both rats and rabbits. In rats, two fetuses of the high dose group and two fetuses of the mid dose group (each from a different litter) had short, rudimentary or small front or hind legs. Rabbit litters and fetuses exhibited a dose-dependent increase in various gross soft tissue and skeletal anomalies. The main findings in rabbits were flexed, rigid flexor or medially rotated forelimbs or hindlimbs and domed heads at external examination; enlarged anterior or posterior fontanelles of the ventricles of the brain and flat, bowed or large ribs at skeletal examination; and dilated ventricles of the brain, and thick wall of the stomach at visceral examination. It is unknown if similar findings would be observed in rats and rabbits if CYANOKIT was administered as a single dose during any critical period of development.

	8.2 Lactation Risk Summary Breastfeeding is not recommended during treatment with CYANOKIT. There are no data to determine when breastfeeding may be safely restarted following administration of CYANOKIT. Hydroxocobalamin and Vitamin B12 (which is formed when hydroxocobalamin combines with cyanide) are present in human milk. There are no data on the effects of hydroxocobalamin on the breastfed infant or the effects on milk production.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

日本の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びEUのSPCとは異なる。

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。小児に対する本剤の投与経験は極めて限られているが、小児に本剤70mg/kgを投与した事例が報告されている[7]。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年12月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of CYANOKIT have not been established in this population. In non-US marketing experience, a dose of 70 mg/kg has been used to treat pediatric patients.
EUのSPC (2019年1月)	4.8 Undesirable effects *Paediatric population* Limited data on children (0 to 18 years old) treated with hydroxocobalamin did not show any difference in the safety profile of hydroxocobalamin between adults and children. 5.1 Pharmacodynamic properties Paediatric population Documentation on efficacy is available for 54 paediatric patients. The mean age of the paediatric patients was about six years and the mean dose of hydroxocobalamin was about 120 mg/kg body weight. The survival rate of 41% depended very much on the clinical situation. Out of the 20 paediatric patients without initial cardiac arrest, 18 (90%) survived, of whom 4 with sequelae. In general, the effectiveness of hydroxocobalamin in paediatric patients was similar to that of adults.

XIII：備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

（1）粉砕

該当しない

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

該当しない

2. その他の関連資料

【操作方法　成人用（15 歳以上）】

成人用（15歳以上）　成人用（15歳以上）　成人用（15歳以上）

シアノキット注射用5gセット　　ー操作方法(成人用)ー

本セットの［溶解方法］・［投与方法］については以下のとおり行ってください。
成人には、ヒドロキソコバラミン注射用5g　1バイアル全量を投与してください。

構成内容

ヒドロキソコバラミン注射用5g　注意1）	1バイアル
日本薬局方 生理食塩液200mL	1ソフトバッグ
溶解液注入針	1個
輸液セット（22ゲージ翼付針付き）	1セット
23ゲージ翼付針　注意2）	1個

注意1）必ず1バイアルに生理食塩液200mLを用いて溶解すること。
注意2）23ゲージ翼付針を使用する場合、投与速度が遅くなるので、成人への使用は推奨しない。
23ゲージ翼付針は、小児であって22ゲージ翼付針での投与が困難な場合を想定して同封している。

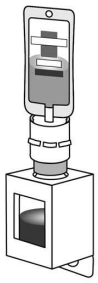
溶解方法

1. 溶解液注入針の準備 ●溶解液注入針のキャップを軽くひねって片側の注入針のキャップを外す。	溶解液注入針
2. ヒドロキソコバラミン注射用5gと溶解液注入針の接続 ●点滴瓶のキャップを外す。 ●ゴム栓表面を消毒する。 ●溶解液注入針をゴム栓中央部に真直ぐ深く刺入する。 この際、点滴瓶を紙箱から取り出して操作しても良い。（紙箱から取り出す時は、シールの貼っていない点滴瓶底面のふたを開けて取り出すこと。）	キャップ 溶解液注入針 ヒドロキソコバラミン注射用5g(点滴瓶)
3. 生理食塩液ソフトバッグと溶解液注入針の接続 ●点滴瓶に接続した溶解液注入針のキャップを外す。 ●添付の生理食塩液ソフトバッグ（着色又は混濁しているものは使用しないこと）のゴム栓部保護シールを外し、ゴム栓表面を消毒する。 ●生理食塩液ソフトバッグのゴム栓中央に溶解液注入針が真直ぐ深く刺入するように接続する。 接続し始めから、接続が完了するまでにソフトバッグを強く握ると、生理食塩液が接続部から漏れることがある。	生理食塩液200mL(添付溶解液) キャップ シール ヒドロキソコバラミン注射用5g(点滴瓶)

JP-MULCMC-00009

4. 生理食塩液をヒドロキソコバラミン注射用5gに注入

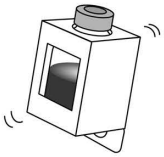
- 生理食塩液ソフトバッグを押しながら生理食塩液200mL全量を点滴瓶に注入する。この時、生理食塩液ソフトバッグを強く握り、勢いよく注入すると泡立ち、溶けにくくなることがあるので泡立たないように注意する。



5. ヒドロキソコバラミンの溶解

- 注入後、溶解液注入針を生理食塩液のソフトバッグと共に抜く。
- 転倒または穏やかにまわし混ぜて溶解する。

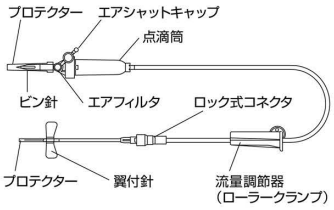
少なくとも投与開始前30秒間は激しく振り混ぜないこと。点滴瓶を紙箱から取り出して溶解した場合は、紙箱へ戻す。



投与方法

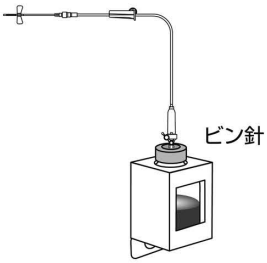
1. 輸液セットとヒドロキソコバラミン注射液瓶の接続

- 点滴瓶のゴム栓を上にする。
- 輸液セットの流量調節器（ローラークランプ）を完全に閉じ、ビン針のプロテクターを取り外して、ビン針を点滴瓶のゴム栓の中央部に真直ぐいっぱいの深さまで突き刺す。



2. ヒドロキソコバラミン注射液の投与方法および投与時間

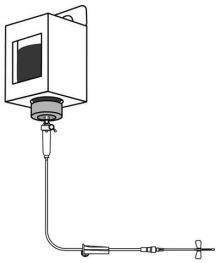
- 連結した点滴瓶を吊るし、点滴筒を指でゆっくり押しつぶして離し、薬液を点滴筒内に約1/2まで満たす。
- 流量調節器（ローラークランプ）を緩め、薬液を翼付針の先端まで満たしてチューブ内の空気を抜き、流量調節器（ローラークランプ）を再びしっかり閉じる。
- 翼付針がしっかり固定されていることを確認し、翼をつまみ、注射針のプロテクターを真直ぐ引いて外す。
- 穿刺部位を消毒し、翼をつまんで静脈に穿刺する。
- 静脈に穿刺した後、チューブ内に血液が流入することを確認し、翼をテープ等で固定する。
- 流量調節器（ローラークランプ）を少しずつ緩めながら点滴状態を注視し、輸液速度を調節する。1バイアルを計15分間以上かけて点滴静注する。



生理食塩液200mLで溶解した
ヒドロキソコバラミン注射液

［追加投与（1回のみ）］

1セット中には追加投与分は含まれていない。追加投与が必要な場合は、新たにセットを開封し上記同様に準備すること。
投与方法は、［初回投与］と同様に1バイアルを計15分間～2時間かけて点滴静注する。



輸液セット
（22ゲージ翼付針付き）

小児用（14歳以下）　小児用（14歳以下）　小児用（14歳以下）

シアノキット注射用5gセット　－操作方法(小児用)－

本セットの［溶解方法］・［投与方法］については以下のとおり行ってください。
小児の初回投与量は70mg/kg（5gまで）です。体重35kg以上の小児にはヒドロキソコバラミン注射用5gを1バイアル、体重35kg未満の小児には1バイアルの半量が必要です。

構成内容

ヒドロキソコバラミン注射用5g　注意1）	1バイアル
日本薬局方 生理食塩液200mL	1ソフトバッグ
溶解液注入針	1個
輸液セット（22ゲージ翼付針付き）　注意2）	1セット
23ゲージ翼付針	1個

注意1）必ず1バイアルに生理食塩液200mLを用いて溶解すること。
注意2）22ゲージ翼付針では投与が困難な場合は、23ゲージ翼付針の使用が推奨される。ただし、体重35kg以上の場合は22ゲージ翼付針の使用が推奨される。

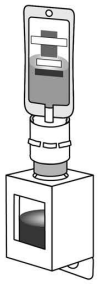
溶解方法

1．溶解液注入針の準備 ●溶解液注入針のキャップを軽くひねって片側の注入針のキャップを外す。	溶解液注入針
2．ヒドロキソコバラミン注射用5gと溶解液注入針の接続 ●点滴瓶のキャップを外す。 ●ゴム栓表面を消毒する。 ●溶解液注入針をゴム栓中央部に真直ぐ深く刺入する。 この際、点滴瓶を紙箱から取り出して操作しても良い。（紙箱から取り出す時は、シールの貼っていない点滴瓶底面のふたを開けて取り出すこと。）	キャップ 溶解液注入針 ヒドロキソコバラミン注射用5g(点滴瓶)
3．生理食塩液ソフトバッグと溶解液注入針の接続 ●点滴瓶に接続した溶解液注入針のキャップを外す。 ●添付の生理食塩液ソフトバッグ（着色又は混濁しているものは使用しないこと）のゴム栓部保護シールを外し、ゴム栓表面を消毒する。 ●生理食塩液ソフトバッグのゴム栓中央に溶解液注入針が真直ぐ深く刺入するように接続する。 接続し始めから、接続が完了するまでにソフトバッグを強く握ると、生理食塩液が接続部から漏れることがある。	生理食塩液200mL(添付溶解液) キャップ シール ヒドロキソコバラミン注射用5g(点滴瓶)

JP-MULCMC-00010

4. 生理食塩液をヒドロキソコバラミン注射用5gに注入

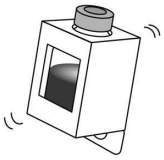
- 生理食塩液ソフトバッグを押しながら生理食塩液200mL全量を点滴瓶に注入する。この時、生理食塩液ソフトバッグを強く握り、勢いよく注入すると泡立ち、溶けにくくなることがあるので泡立たないように注意する。



5. ヒドロキソコバラミンの溶解

- 注入後、溶解液注入針を生理食塩液のソフトバッグと共に抜く。
- 転倒または穏やかにまわし混ぜて溶解する。

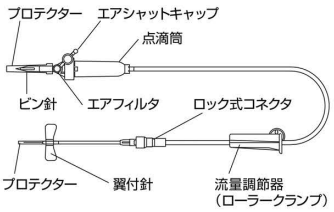
少なくとも投与開始前30秒間は激しく振り混ぜないこと。点滴瓶を紙箱から取り出して溶解した場合は、紙箱へ戻す。



投与方法

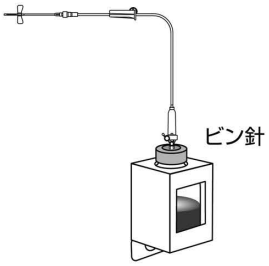
1. 輸液セットとヒドロキソコバラミン注射液瓶の接続

- 点滴瓶のゴム栓を上にする。
- 輸液セットの流量調節器（ローラークランプ）を完全に閉じ、ビン針のプロテクターを取り外して、ビン針を点滴瓶のゴム栓の中央部に真直ぐいっぱいの深さまで突き刺す。



2. ヒドロキソコバラミン注射液の投与方法および投与時間

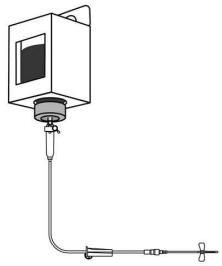
- 連結した点滴瓶を吊るし、点滴筒を指でゆっくり押しつぶして離し、薬液を点滴筒内に約1/2まで満たす。
- 流量調節器（ローラークランプ）を緩め、薬液を翼付針の先端まで満たしてチューブ内の空気を抜き、流量調節器（ローラークランプ）を再びしっかり閉じる。
- 翼付針がしっかり固定されていることを確認し、翼をつまみ、注射針のプロテクターを真直ぐ引いて外す。
- 穿刺部位を消毒し、翼をつまんで静脈に穿刺する。
- 静脈に穿刺した後、チューブ内に血液が流入することを確認し、翼をテープ等で固定する。
- 流量調節器（ローラークランプ）を少しずつ緩めながら点滴状態を注視し、輸液速度を調節する。体重35kg以上の小児には1バイアルを計15分以上かけて点滴静注する。体重35kg未満の小児には1バイアルの半量を計15分以上かけて点滴静注する。



生理食塩液200mLで溶解した
ヒドロキソコバラミン注射液

［追加投与（1回のみ）］

1セット中には追加投与分は含まれていない。追加投与が必要な場合は、新たにセットを開封し上記同様に準備すること。
投与方法は、［初回投与］と同様に1バイアルを計15分間～2時間かけて点滴静注する。



輸液セット
（23ゲージまたは22ゲージ翼付針）

＜溶解液注入針の使用上の注意＞

包装が破損、汚損している場合や、製品に破損等の異常が認められる場合は使用しないこと。
誤って指に刺さないよう注意し、使用後は安全な方法で廃棄すること。

［輸液セットの形状・構造］

輸液セットはポリ塩化ビニル（可塑剤：フタル酸ジ-2-エチルヘキシル）が使用されている。翼付注射針のコネクターはABS樹脂（アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン共重合体）が使用されている。輸液セットには翼付注射針（22ゲージ）が取り付けられており、翼付注射針（23ゲージ）が別に用意されている。22ゲージ翼付注射針では投与が困難な場合は、23ゲージ翼付注射針の使用が推奨されるが、小児であっても体重35kg以上の場合は22ゲージ翼付注射針の使用が推奨される。

＜輸液セットの使用方法に関連する使用上の注意＞

1. ビン針や翼付針等を使用する場合は以下の事項を順守すること。
   - ・ビン針や静脈針等の針部には直接手を触れないこと。
   - ・プロテクターを外すとき、針先がプロテクターに触れないよう注意すること。［プロテクターが針に触れると刃先が変形し、穿刺しづらくなる場合がある。］
   - ・容器のゴム栓に斜めに刺通したり、横方向に力を加えると、ビン針等に曲がりや破損が生じる場合がある。
   - ・容器に刺通する場合、輸液容器の壁面に針先が接触しないように注意すること。［容器の破損による異物混入、又は針の刃先の変形が発生する可能性がある。］
   - ・容器にビン針等を刺通する場合、ゴム栓に真っ直ぐ、ゆっくり刺通し、同一箇所に繰り返し刺通しないこと。［セット内にゴム片が混入する可能性がある。］
2. 混注操作は、混注ゴムに穿刺針を垂直に穿刺すること。
3. 接続部への薬液等の付着に注意すること。［接続部の緩み等が生じる可能性がある。］
4. 流量調節器（ローラークランプ）使用時は、ローラークランプ内でチューブがずれていないこと、及びローラークランプの調節が確実に行えることを確認すること。
5. ローラークランプに過剰な負荷をかけないよう注意すること。［ローラーが外れたり、流量が調節できなくなる可能性がある。］
6. プライミング時に接続部からの液漏れ、空気混入等の異常が認められた場合は使用しないこと。

＜翼付注射針の使用方法に関連する使用上の注意＞

1. PSVの注射針には直接手を触れないこと。
2. テーパー部に薬液を付着させないこと。［接続部の緩み等が生じる可能性がある。］
3. プライミング時に接続部からの液漏れ等の異常が認められた場合、使用しないこと。
4. 使用前に目視により、注射針部分の曲がりがないか確認を行い、曲がりが発生している場合には使用しないこと。

＜輸液セットの使用上の注意＞

○万一、包装が破損や汚損している場合や、製品に破損等の異常が認められる場合は使用しないこと。

○開封は使用直前に行うこと。

○脂溶性の医薬品ではポリ塩化ビニルの可塑剤であるフタル酸ジ-2-エチルヘキシルが溶出する恐れがあるので注意すること。

○輸液開始時には、点滴の落下状況・点滴筒内の液面の高さや、穿刺部位など輸液状況を確認すること。

○薬液は室温になじませてから使用すること。点滴筒内が泡立つようなプライミング操作を行わないこと。点滴筒の半分程度まで薬液をため、液面低下に注意すること。[チューブ内に空気が発生、混入する可能性がある。]

○プライミング後、点滴筒を横にしたり、傾けないこと。また、輸液容器を刺し替える際、及び輸液中に点滴筒内を空にしないこと。[チューブ内に空気が混入し、薬液が流れにくくなる可能性がある。]

○あらかじめ接続部に緩みや液漏れ等がないことを確認してから使用すること。使用中は本品の破損、接続部の緩み、空気混入、薬液漏れ及び詰まり等について、定期的に確認すること。

○プライミング後は直ちに薬液を投与すること。[薬液が汚染される可能性がある。]

○チューブが折り曲げられたり、引っ張られた状態で使用しないこと。

○チューブ等が身体の下等に挟まれないよう注意すること。[チューブ等の折れ、閉塞、破損等が生じる可能性がある。]

○チューブを鉗子等でつまんで傷をつけないように、さらに注射針の先端、はさみ等の鋭利なもので傷をつけないように注意すること。[液漏れ、空気混入や破損が発生する可能性がある。]

○チューブと硬質部材（コネクター等）との接合部付近でクランプを操作しないこと。[チューブがクランプに噛みこまれ、破損する可能性がある。]

○チューブとコネクターの接続部には過度に引っ張る、押し込む、折り曲げるような負荷を加えないよう注意すること。[チューブの抜け、破損、伸び等が生じる可能性がある。]

○コネクターを接続する場合は、過度な締め付けをしないこと。[コネクターが外れなくなる又は、コネクターが破損し、接続部からの液漏れ、空気混入が生じる可能性がある。]

○側管から混注する場合は、混注する薬液を考慮し、必要な場合はフラッシュを行うなどの適切な方法で行なうこと。[混注薬液の一部が滞留し直ちに流れない可能性がある。]

○プラスチック製品のため、低温時の取り扱いには注意すること。[点滴筒等の破損が発生する可能性がある。]

○ポンピング後、点滴筒が白色に曇った状態になることがあるが、点滴筒の素材であるポリプロピレンの特性に起因する現象であり、性能に問題はない。

○ろ過網又はフィルターを装着している場合は、輸液中、定期的に詰まりの発生に注意すること。詰まりが確認された場合は直ちに新しい製品と交換すること。[薬剤の配合変化、析出物、血液の逆流等により詰まりを生じる可能性がある。]

○接液部を汚染させないこと。

○使用期限を過ぎたものは使用しないこと。

○使用後の本品は、感染防止に留意し、安全な方法で処分すること。

＜輸液セットの併用注意（併用に注意すること）＞

1. 輸液ポンプを使用する場合

○適合機種を確認の上、輸液ポンプの使用方法、使用上の注意に従って使用すること。

○ポンプに装着する時には、チューブに傷を付けないよう十分に注意して取り扱うこと。

○気泡検出機能が付いていない輸液ポンプと併用する場合は、輸液容器の薬液が無くなる前に輸液を中止すること。［患者に空気が流入する可能性がある。］

○閉塞検出機能が付いていない輸液ポンプと併用すると、輸液チューブの閉塞による接続部のはずれ、破損が生ずる場合があるので注意すること。

○1 本の輸液セットで、輸液ポンプと自然落下方式の輸液を並行して行った場合、正常な輸液が行われず、警報が作動しない場合があるので注意すること。

○輸液ポンプにチューブを装着する場合は、チューブが曲がったり、伸びた状態で装着しないこと。［装着等が不十分な場合、輸液量の精度、気泡検知の誤警報及び閉塞検知圧に影響する。］

○長時間輸液を行う場合、輸液チューブが変形して流量が不正確になることがあるので、輸液チューブのポンプ装着部を 24 時間おきに変更するか、新しい輸液セットと交換すること。

2. PSV を使用する場合

○脂肪乳剤及び脂肪乳剤を含む医薬品、ヒマシ油等の油性成分、界面活性剤又はアルコール等の溶解補助剤などを含む医薬品を投与する場合及びアルコールを含む消毒剤を使用する場合は、ひび割れについて注意すること。［薬液によりコネクターにひび割れが生じ、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性がある。特に、全身麻酔剤、昇圧剤、抗悪性腫瘍剤及び免疫抑制剤等の投与では、必要な投与量が確保されず患者への重篤な影響が生じる可能性がある。なお、過度の締め付け及びライン交換時の繰り返しの締め付け等はひび割れの発生を助長する要因となる。］

＜翼付注射針の使用上の注意＞

○包装が破損・汚損している場合や製品に破損等の異常が認められる場合は使用しないこと。

○フィルム包装を開封する際には本品、特に針カバー部分にフィルムが引っかからないように注意すること。［開封時の力により注射針部分が曲がる場合がある。］

○包装を開封したら直ぐに使用すること。

○脂溶性の医薬品ではポリ塩化ビニルの可塑剤であるフタル酸ジ-2-エチルヘキシルが溶出する恐れがあるので、注意すること。

○本品は 1 回限りの使い捨てであるので、再使用しないこと。

○あらかじめ接続部に緩みがないことを確認して使用すること。

○使用中は本品の破損、接合部の緩み及び薬液漏れ等について、定期的に確認すること。

○チューブが折り曲げられたり、引っ張られた状態で使用しないこと。

○チューブ等が身体の下等に挟まれないよう注意すること。［チューブ等の折れ、閉塞、破損等が生じる可能性がある。］

○チューブとコネクターの接続部には過度に引っ張る、押し込む、折り曲げるような負荷を加えないよう注意すること。［チューブの抜け、破損、伸び等が生じる可能性がある。］

○チューブを鉗子等でつまんで傷をつけないように、さらに、はさみ等の鋭利なもので傷をつけないように注意すること。［液漏れや破損が発生する可能性がある。］

○コネクターを接続する場合は、過度な締め付けをしないこと。［コネクターが外れなくなる又は、コネクターが破損する可能性がある。］

○プライミング後は直ちに薬液を投与すること。［薬液が汚染される可能性がある。］

○抜針後に針先を輸液容器のゴム栓等に刺す場合は、破損に注意すること。[翼後端より針が飛び出し、指等を傷つける可能性がある。]

○脂肪乳剤及び脂肪乳剤を含む医薬品、ヒマシ油等の油性成分、界面活性剤又はアルコール等の溶解補助剤などを含む医薬品を投与する場合及びアルコールを含む消毒剤を使用する場合は、ハードコネクタータイプのコネクターのひび割れに注意すること。[薬液によりハードコネクターにひび割れが生じ、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性がある。特に、全身麻酔剤、昇圧剤、抗悪性腫瘍剤及び免疫抑制剤等の投与では、必要な投与量が確保されず患者への重篤な影響が生じる可能性がある。なお、ライン交換時の締め直し、過度な締め付け及び増し締め等は、ひび割れの発生を助長する要因となる。]

○ひび割れが確認された場合は、直ちに新しい製品と交換すること。

○使用後は感染防止に注意し安全な方法で処分すること。なお、PSV の注射針にプロテクターをかぶせる場合は、誤刺に注意し、慎重に行うこと。

○ウイング（翼）の固定を充分に行うこと。[静脈への留置の際に針のズレや血管壁破損のおそれがある。]

医薬品情報検索サイト（社外）

PhindMI（横断的FAQ検索サイト）
https://www.phindmi.com/FAQ/

医療用医薬品 添付文書等情報検索 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

メルクバイオファーマ株式会社

〒153-8926　東京都目黒区下目黒 1-8-1　アルコタワー
メディカル・インフォメーション　TEL 0120-870-088（フリーダイヤル）

2023 年 11 月改訂
IF-CYA-202311